

**Untersuchungen
über den Histamin- und Serotonin-Antagonismus
verschiedener Muskelrelaxantien
am Meerschweinchenasthma**

von
Hans-Hermann Mahraun
aus
Breslau

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533916_0020



Aus der Medizinischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

**Untersuchungen
über den Histamin- und Serotonin-Antagonismus
verschiedener Muskelrelaxantien
am Meerschweinchenasthma**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hans-Hermann Mahraun
aus
Breslau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. med. E. Wetterer,
Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning.
Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.1967

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2
Geprüfte Substanzen.	3
Tabellen	4 - 14
Ergebnisse	15 - 18
Abbildungen	19 - 21
Diskussion	22
Zusammenfassung	23
Literatur	24

Einleitung.

Muskelrelaxantien besitzen nach bisherigen Erfahrungen interessanterweise auch gewisse Hemmeffekte gegenüber Acetylcholin, wie an verschiedenen Testmodellen im Tierversuch festgestellt werden konnte (25). Außerdem sind Hemmwirkungen gegen bestimmte Schockgifte, wie Histamin und Serotonin beschrieben worden. Es bestehen jedoch qualitative und quantitative Unterschiede dieses Antagonismus bei den einzelnen Substanzen (22, 24).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte nun geprüft werden, inwieweit ein Muskelrelaxans unter Anwendung verschiedener Präparationen allein und bei gleichzeitiger Anwendung von Meprobamat und N-Methylglucamin die Inhalationszeiten unter Anwendung eines Histamin- und Serotoninaerosol beeinflusst. Hierbei blieb insbesondere die Frage zu erörtern, ob zwischen den Ergebnissen der Belastungen mit Acetylcholin und der inhalativen Histamin- und Serotoninapplikation zeitliche und - oder - quantitative Beziehungen bestehen.

Methodik.

Für jede einzelne Testgruppe wurden 12 Meerschweinchen im Gewicht von 250 bis 350 Gramm verwendet. Die Ermittlung der Expositionszeiten bis zum Stadium der Bradypnoe erfolgte mittels einer Inhalation von einer 1 %igen wässrigen Histaminhydrochlorid-Lösung bzw. einer 2 %igen wässrigen 5-Hydroxytryptaminkreatininsulfat-Lösung mit dem Pari-Universal-Aerosol-Gerät (20, 21).

Meerschweinchen mit einem Ausgangswert von mehr als 60 sec. wurden eliminiert (18, 20). Nach Applikationen der zu testenden Substanz wurden die Inhalationszeiten nach 1, 3, 6 bzw. 24 Stunden und dann in täglichen Abständen kontrolliert (2). Die Tabelle I zeigt eine Zusammenstellung der Bezeichnungen der 10 getesteten Substanzen, sowie der i. p. applizierten Dosen. Die Ergebnisse wurden nach den üblichen statistischen Methoden mit dem t-Test ausgewertet. Als Wirkungseintritt galt in dieser Untersuchungsreihe der Zeitpunkt, zu dem erstmalig eine deutliche Verlängerung der Inhalationszeiten festzustellen war ($p < 0,05$), als Wirkungsdauer der letzte nach dem t-Test erhöhte Wert. Als Wirkungsmaximum wurden jeweils die höchsten Mittelwerte der Inhalationszeiten angenommen.

Über weitere Methodik siehe bei (6, 8, 13, 20).

Tabelle I.

Applizierte Substanz:	Anzahl der Tiere:	Dosis:
1. ES 643 pH=6	11	75 mg/kg
2. ES 671 pH=5	9	75 mg/kg
3. ES 674 pH=10	11	150 mg/kg
4. MPB + 0,279 ml $\frac{n}{I}$ NaOH pH=7,8	9	150 mg/kg
5. MPB + 267,3 mg N-Methylglucamin	11	300 mg/kg
6. ES 683 + 210 mg MPB + 507,9 mg N-Methylglucamin pH=ca.7	11	210 mg/kg
7. ES 684 + 150 mg MPB + 243,5 mg N-Methylglucamin pH=8	12	2,5 ml/kg
8. ES 684 + 150 mg MPB pH=7,5	12	150 mg/kg
9. ES 682 + 255,6 mg N-Methylglucamin pH=7	13	300 mg/kg
10. ES 784-hCl pH=6,15	12	161 mg/kg

Wir danken der Firma C.F.Asche & Co. A.G., Hamburg-Altona für die freundliche Überlassung der Testsubstanzen.

Tabelle I.

Inhalationszeiten gegen Histaminaerosol und Serotonianaerosol
vor und nach 75 mg/ES 643 pH/kg i.p.

Zeit p.i.	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchs- tiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	43,2	54,1	11	11	-	-
1 Std.	50	69,6	11	11	0,05	-
3 Std.	54,1	64,5	11	11	0,01	-
6 Std.	48,6	56,3	11	11	-	-
1 Tg.	80,1	57,7	11	11	0,001	-
2 Tg.	87,3	92,2	11	11	-	-
3 Tg.	82,2	87,2	11	11	-	-
4 Tg.	74,6	78,2	11	11	-	-
5 Tg.	80	80,9	11	11	-	-
6 Tg.	80,4	79,1	11	11	-	-
7 Tg.	78,6	82,2	11	11	-	-
8 Tg.	91,6	89,4	9	9	-	-
9 Tg.	87,2	93,8	9	9	-	-
10 Tg.	82,7	85,5	9	9	-	-
11 Tg.	78,3	76,1	9	9	-	-
12 Tg.	75	71,6	9	9	-	-
13 Tg.	73,3	72,2	9	9	-	-
14 Tg.	71,6	70,5	9	9	-	-
15 Tg.	62,7	65	9	9	-	-
16 Tg.	55,5	60,5	9	9	0,001	0,001
17 Tg.	48,3	56	9	9	-	-
18 Tg.	43,3	56	9	9	-	-

Tabelle II.

Inhalationszeiten gegen Histaminaerosol und Serotoninaerosol
vor und nach 75 mg ES 671 PH=5/kg i.p.

Zeit p.i.	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Tiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	55,5	53,3	9	9	-	-
1 Std.	79,4	71,6	9	9	0,01	0,001
3 Std.	84,4	70,5	9	9	0,001	-
6 Std.	92,2	77,7	9	9	-	-
1 Tg.	71,6	70	9	9	-	-
2 Tg.	70	68,8	9	9	0,001	-
3 Tg.	78,3	66,1	9	9	-	-
4 Tg.	80,5	68,3	9	9	0,001	-
5 Tg.	77,7	67,7	9	9	0,01	-
6 Tg.	68,3	68,3	9	9	0,05	-
7 Tg.	73,3	65	9	9	0,001	0,01
8 Tg.	76,1	70,5	9	9	-	-
9 Tg.	76,1	71,6	9	9	-	-
10 Tg.	82,7	76,1	9	9	-	-
11 Tg.	82,7	78,8	9	9	-	-
12 Tg.	81,1	75	9	9	-	-
13 Tg.	82,2	72,7	9	9	-	-
14 Tg.	88,3	74,4	9	9	-	-
15 Tg.	88,3	76,6	9	9	-	0,001
16 Tg.	88,3	76,1	9	9	0,001	0,01
17 Tg.	76,1	62,7	9	9	0,01	-
18 Tg.	68,3	56,1	9	9	0,02	-
19 Tg.	62,2	58,3	9	9	-	-
20 Tg.	58,3	55	9	9	-	-
21 Tg.	57,2	52,7	9	9	-	-
22 Tg.	58,8	53,3	9	9	-	-
23 Tg.	57,2	50	9	9	-	-
24 Tg.	55,5	47,7	9	9	-	-

Tabelle III.

Inhalationszeiten gegen Histaminaerosol und Serotoninaerosol
vor und nach 150 mg ES 674 pH=10/kg i.p.

Zeit p.i.	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Ver- suchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	58,6	53,6	11	11	-	-
1 Std.	54	46,3	11	11	-	-
3 Std.	65	60	11	11	-	-
6 Std.	66,3	56	11	11	-	-
1 Tg.	66,8	54	11	11	-	-
2 Tg.	56,3	59,5	11	11	-	-
3 Tg.	61,7	67,2	11	11	-	0,001
4 Tg.	67,7	65	11	11	-	0,001
5 Tg.	72,2	60,5	11	11	0,05	0,05
6 Tg.	75	65,4	11	11	0,02	0,02
7 Tg.	79	73,1	11	11	0,01	0,001
8 Tg.	77,7	64	11	11	0,01	0,05
9 Tg.	69,5	61,3	11	11	-	-
10 Tg.	63,5	56	11	11	-	-
11 Tg.	64	59,5	11	11	-	-
12 Tg.	66,3	60,4	11	11	-	-
13 Tg.	70,4	64,5	11	11	-	-
14 Tg.	72,2	62,2	11	11	-	-
15 Tg.	70	59,5	11	11	-	-
16 Tg.	62,3	54,4	11	11	-	-
17 Tg.	59,6	50,4	11	11	-	-

Tabelle IV.

Inhalationszeiten gegen Histaminaerosol und Serotoninaerosol
vor und nach 150 mg MPB + 0,279 ml $\frac{n}{1}$ NaOH pH=7,8/kg i.p.

Zeit i.p.	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Ver- suchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	54	55	9	9	-	-
1 Std.	48,4	48,8	9	9	-	-
3 Std.	58,3	52,7	9	9	-	-
6 Std.	63,3	59,4	9	9	-	-
1 Tg.	57,7	52	9	9	-	-
2 Tg.	50,5	47,2	9	9	-	-
3 Tg.	62,2	56,6	9	9	-	-
4 Tg.	67,2	62,2	9	9	-	0,01
5 Tg.	75	68,8	9	9	0,02	-
6 Tg.	86,1	76,6	9	9	-	-
7 Tg.	95,3	85,5	9	9	-	-
8 Tg.	87,7	76,1	9	9	0,01	-
9 Tg.	75	70	9	9	0,02	-
10 Tg.	74	75,5	9	9	-	-
11 Tg.	68,8	71,1	9	9	0,01	0,01
12 Tg.	69,4	65,5	9	9	0,05	0,05
13 Tg.	74,4	66,6	9	9	0,05	-
14 Tg.	64,4	59,4	9	9	-	0,02
15 Tg.	57,2	55,5	9	9	-	-

Tabelle V.

Inhalationszeiten gegen Histaminaerosol und Serotoninaerosol
vor und nach $3 \text{ cm}^3 = 300 \text{ mg MPB} + 267,3 \text{ mg N-Methylglucamin/kg}$
i.p.

Zeit p.i.	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Ver- suchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	51,8	47,3	11	11	-	-
1 Std.	56,8	55,4	11	11	0,01	0,02
3 Std.	64,1	65	11	11	0,001	0,001
6 Std.	67,7	71	11	11	0,02	-
1 Tg.	72,7	73,6	11	11	-	-
2 Tg.	66,8	65	11	11	0,001	-
3 Tg.	66,8	66,3	11	11	0,001	-
4 Tg.	70,4	65	11	11	-	-
5 Tg.	69,5	64,1	11	11	-	-
6 Tg.	70	62,7	11	11	-	0,01
7 Tg.	76	72,7	11	11	-	-
8 Tg.	82,2	76,8	11	11	-	-
9 Tg.	87,2	81,3	11	11	-	-
10 Tg.	86,3	75	11	11	-	-
11 Tg.	81,3	76	11	11	-	-
12 Tg.	75	72,7	11	11	-	-
13 Tg.	78,6	66,3	11	11	-	-
14 Tg.	69	62,2	11	11	-	0,001
15 Tg.	63,2	59,5	11	11	0,01	0,001
16 Tg.	55,4	57,7	11	11	-	-
17 Tg.	53,6	55,4	11	11	-	-
18 Tg.	51,8	52,4	11	11	-	0,02
19 Tg.	51,3	51	11	11	-	-
20 Tg.	51,8	48,8	11	11	-	-

Tabelle VI.

Inhalationszeiten gegen Histaminaerosol und Serotoninaerosol vor und nach 210 mg ES 683 + 210 mg MPB + 507,9 mg Methylglucamin pH = ca. 7/kg i.p.

Zeit p.i.	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	49,1	48,6	11	11	-	-
1 Std.	60,4	58,6	11	11	0,01	0,02
3 Std.	70	66,8	11	11	0,001	0,001
6 Std.	107,7	87,7	11	11	-	-
1 Tg.	93,1	73,6	11	11	-	-
2 Tg.	99	65	11	11	-	-
3 Tg.	101,3	58,6	11	11	-	-
4 Tg.	95,4	64	11	11	-	-
5 Tg.	96,3	71,3	11	11	-	-
6 Tg.	96,8	81,8	11	11	-	-
7 Tg.	101,3	86,8	11	11	-	-
8 Tg.	104	94,5	11	11	-	-
9 Tg.	108,6	96	11	11	-	-
10 Tg.	104	89,1	11	11	-	-
11 Tg.	99	86,8	11	11	-	-
12 Tg.	94	82,2	11	11	-	-
13 Tg.	94	81,8	11	11	-	-
14 Tg.	87,2	77,2	11	11	-	-
15 Tg.	86,3	74,5	11	11	-	-
16 Tg.	88,2	75	11	11	-	-
17 Tg.	89,1	75,4	11	11	-	-
18 Tg.	89,5	76,8	11	11	-	-
19 Tg.	88,6	77,7	11	11	-	-
20 Tg.	87,7	77,7	11	11	-	-

Zeit p.i.	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchs- tiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert			11	11		
21 Tg.	88,6	79,5	11	11	-	-
22 Tg.	91	79,1	11	11	-	-
23 Tg.	89,5	87,2	11	11	-	-
24 Tg.	86,3	85,4	11	11	-	-
25 Tg.	83,6	81,8	11	11	-	-
26 Tg.	79,1	78,6	11	11	-	-
27 Tg.	81,8	77,7	11	11	-	-
28 Tg.	73,6	71,8	11	11	-	-
29 Tg.	64	65	11	11	-	-
30 Tg.	60,4	64	11	11	0,001	0,001
31 Tg.	61,3	61,3	11	11	0,01	-
32 Tg.	59,5	60,4	11	11	0,01	0,01
33 Tg.	62,7	58,1	11	11	0,01	-
34 Tg.	62,2	55	11	11	-	0,01
35 Tg.	56	51,3	11	11	-	0,05
36 Tg.	49,1	50,4	11	11	-	-
37 Tg.	48,6	48,1	11	11	-	-

Tabelle VII.

Inhalationszeiten gegen Histaminaerosol und Serotoninaerosol
vor und nach 2,5 cm³ ES 684 + 150 mg MPB + 243,5 mg N-Methyl-
glucamin pH = 8/kg p.i.

Zeit p.i.	Mittelwerte Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	49,6	44,1	12	12	-	-
1 Std.	72,1	60	12	12	-	0,01
3 Std.	62,1	51,6	12	12	0,01	-
6 Std.	62,5	49,1	12	12	0,01	-
1 Tg.	65,8	46,6	12	12	0,01	-
2 Tg.	69,6	50,8	12	12	0,001	-
3 Tg.	72	55	12	12	-	0,02
4 Tg.	76,2	59,1	12	12	-	0,01
5 Tg.	83,7	63,3	12	12	-	0,001
6 Tg.	86,2	68,7	12	12	-	-
7 Tg.	82	68,7	12	12	-	-
8 Tg.	77,5	71,2	12	12	-	-
9 Tg.	74,6	68,7	12	12	-	-
10 Tg.	75	68	12	12	-	-
11 Tg.	76,2	69,6	12	12	-	-
12 Tg.	75,8	68,7	12	12	-	-
13 Tg.	77	66,2	12	12	-	-
14 Tg.	77,5	66,2	12	12	-	-
15 Tg.	78,8	65	12	12	-	-
16 Tg.	77,5	64,1	12	12	-	-
17 Tg.	74,6	65	12	12	-	-
18 Tg.	68,6	64,1	12	12	-	0,001
19 Tg.	63,7	60,8	12	12	0,01	0,01
20 Tg.	60,4	58	12	12	0,01	0,01
21 Tg.	56,6	55	12	12	-	0,02
22 Tg.	54,1	50	12	12	-	-
23 Tg.		45,4	12	12	-	-

Tabelle VIII.

Inhalationszeiten gegen Histaminaerosol und Serotoninaerosol
vor und nach 3 ml = 150 mg ES 684 + 150 mg MPB, pH = 7,5/kg i.p.

Zeit p.i.	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchs- tiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	43,7	36,3	12	12	-	-
1 Std.	59,5	43,7	12	12	0,01	0,02
3 Std.	72,5	57,1	12	12	0,001	0,001
6 Std.	77,1	60,8	12	12	-	-
1 Tg.	83	63	12	12	-	-
2 Tg.	69,6	59,5	12	12	-	-
3 Tg.	63,7	55	12	12	0,01	-
4 Tg.	61,2	54,6	12	12	0,01	-
5 Tg.	56,2	52	12	12	0,02	-
6 Tg.	53	49,6	12	12	-	-
7 Tg.	48	43	12	12	-	0,02
8 Tg.	43,3	36,6	12	12	-	-

Tabelle IX.

Inhalationszeiten gegen Histaminaerosol und Serotoninaerosol
vor und nach 3 ml = 300 mg ES 682 + 255,6 mg N-Methylglucamin
pH = 7/kg Tier.

Zeit p.i.	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchs- tiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	34,6	25,7	13	13	-	-
1 Std.	42,7	33,1	13	13	0,05	-
3 Std.	44,6	37,3	13	13	0,01	-
6 Std.	55,7	48	13	13	-	-
1 Tg.	65,4	55,4	13	13	-	-
2 Tg.	67,3	60,7	13	13	-	-
3 Tg.	57,1	55,4	12	12	-	-
4 Tg.	52	52	12	12	-	-
5 Tg.	50,8	48,8	12	12	-	-
6 Tg.	48,7	44,5	12	12	0,01	-
7 Tg.	44,2	40,4	12	12	-	-
8 Tg.	40,4	35	12	12	-	-
9 Tg.	36,6	30,4	12	12	-	-
10 Tg.	34,4	25,4	12	12	-	-

Tabelle X.

Inhalationszeiten gegen Histaminaerosol und Serotoninaerosol
vor und nach 161 mg ES 784 - HCL pH = 6,15/kg Tier.

Zeit p.i.	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchs- tiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	23	17,7	12	12	-	-
1 Std.	30	23,8	12	12	-	-
3 Std.	39,5	31,1	12	12	-	-
6 Std.	42	32,7	12	12	-	-
1 Tg.	36,5	26,1	12	12	-	-
2 Tg.	38,3	26,5	12	12	-	-
3 Tg.	38,5	28	10	10	-	-
4 Tg.	44	37	10	10	-	-
5 Tg.	46,5	41,5	10	10	-	-
6 Tg.	48,5	38	10	10	-	-
7 Tg.	42,5	34,5	10	10	-	-
8 Tg.	39,5	34,5	10	10	-	-
9 Tg.	36,5	30,5	10	10	-	-
10 Tg.	32,5	25,5	10	10	-	-
11 Tg.	27,5	21	10	10	0,01	-
12 Tg.	23	19,5	10	10	-	-

Zu Abb. 1:

Bei der Gabe von 75 mg/kg Tier ES 643 i.p. zeichnete sich bereits nach einer Stunde ein Histamin- und Serotonin-Antagonismus ab. Ein erstes Maximum gegen Histamin fand sich nach drei Stunden, bei Serotonin nach einer Stunde. Der Maximaleffekt wurde für Histamin am 8., für Serotonin am 9. Tage gemessen (25). Bis zum 16 Tage blieb die Wirksamkeit des Präparates noch deutlich ($p = 0,001$). Am 17. Tage waren die Ausgangswerte wieder erreicht.

Zu Abb. 2:

75 mg/kg Tier ES 671 führten nach einer Stunde zu einem deutlichen Histamin- und Serotonin-Antagonismus. Die Ausgangswerte wurden um annähernd 50 % übertroffen. Der maximale Effekt trat nach sechs Stunden ein, die Wirkungsdauer betrug achtzehn Tage.

Zu Abb. 3:

Eine Stunde nach der Applikation von 150 mg ES 674 je kg Tier zeigte sich zunächst ein Abfall gegenüber den Ausgangsmittelwerten. Erst nach drei Stunden fand sich ein sehr geringer Histamin- und Serotonin-Antagonismus. Vom dritten bis zum siebenten Tage waren die Hemmeffekte deutlicher (25), das Maximum der Inhalationsmittelwerte wurde am siebenten Tage gemessen.

Zu Abb. 4:

Auch bei der i.p. Injektion von 150 mg MPB + 279 ml $\frac{n}{1}$ NaOH je kg Tier konnte ein ähnlicher Wirkungsablauf, wie nach ES 674 festgestellt werden, auch ein Absinken der Inhalationsmittelwerte nach einer Stunde. Eine erhebliche Zunahme der Histamin- und Serotonininhemmwirkung wurde erst nach vier bzw. fünf Tagen p.i. beobachtet. Am vierzehnten Tage lagen die Inhalationswerte noch über dem Ausgangswert ($p = 0,1$).

Zu Abb. 5:

Die histamin- und serotoninantagonistischen Wirkungen kamen nach einer Dosis von 300 mg MPB + 267,3 mg N-Methylglucamin je kg Tier zustande ($p = 0,01$). Nach dem Maximaleffekt am zehnten Tage, wobei die Ausgangswerte um etwa 80 % überschritten wurden, kam es zu einer Abnahme der Inhalationswerte. Die Wirkungsdauer betrug siebzehn Tage.

Zu Abb. 6:

Unter den getesteten Substanzen zeigte die Applikation von 210 mg ES 683 + 210 mg MPB + 507,9 mg N-Methylglucamin je kg Tier die längste Wirkung. Der Wirkungseintritt erfolgte eine Stunde p.i. ($p = 0,01$). Nach sechs Stunden waren die Inhalationsmittelwerte um mehr als das Doppelte angestiegen. (Maximum). Die Meßwerte für Serotonin lagen im Zeitintervall von sechs Stunden bis zum neunten Tage interessanterweise wesentlich unter denen für das Histaminasthma, während sonst der Histamin- und Serotonin-Antagonismus gleichwertig war. Die Effekte ($p = 0,01$ hielten 33 bzw. 35 Tage an.

Zu Abb. 7:

Eine Stunde nach i.p. Injektion von 2,5 ml ES 684 + 150 mg MPB + 243,5 mg N-Methylglucamin je kg Tier war bereits ein deutlicher Anstieg festzustellen. Die Wirkung hielt zwanzig Tage an.

Im Vergleich zu den bisher erwähnten Ergebnissen der geprüften Substanzen haben die in den Tabellen 8, 9, 10 dargestellten antagonistischen Einflüsse der Präparate eine wesentlich kürzere Wirkungsdauer.

Zu Abb. 8:

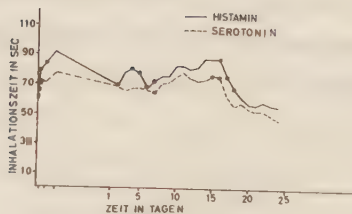
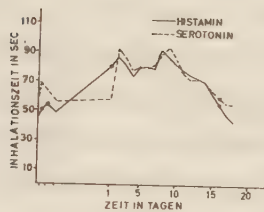
Es zeigte sich, daß ES 684 + 150 mg MPB in einer Dosis von 3 ml je kg Tier nach einer Stunde einen histamin- und serotoninantagonistischen Effekt aufwies. Das einzige Wirkungsmaximum stellt sich zwischen sechs und vierundzwanzig Stunden ein. Es folgt ein kontinuierlicher Abfall bis zum siebenten Tage ($p = 0,02$).

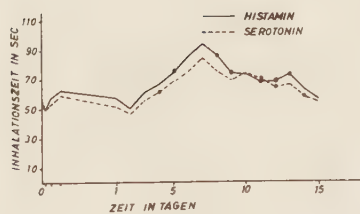
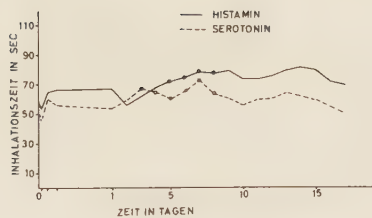
Zu Abb. 9:

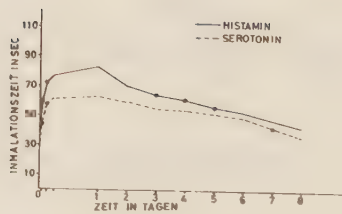
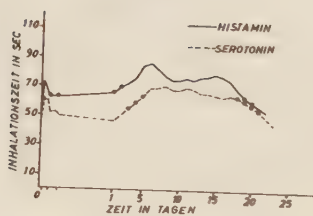
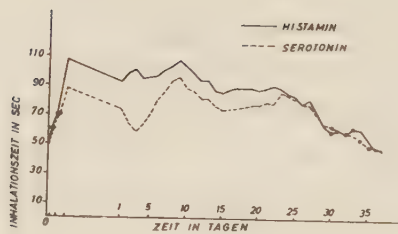
Die i.p. Applikationen von 300 mg ES 682 + 255,6 mg N-Methylglucamin je kg Tier führte ebenfalls nach einer Stunde zu einem Histaminantagonismus. Ein wesentlicher Hemmeffekt gegenüber Serotonin bestand nicht. Die Histaminhemmung hielt sechs Tage an ($p = 0,01$).

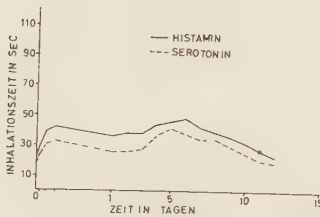
Zu Abb. 10:

Die Injektion von 161 mg ES 784 - HCL je kg Tier i.p. bewirkte nach einer Stunde gegenüber Histamin und Serotonin eine Zunahme der Inhalationszeiten von 23 auf 30 sec., bzw. von 17,7 auf 23,8 sec. Ein erstes Maximum trat nach sechs Stunden, ein weiteres am sechsten bzw., fünften Tage auf. Die Wirkungsdauer betrug elf Tage ($p = 0,01$).









Der Maßstab auf der X-Achse wurde im Intervall von 0 - 1 Tag bei den Kurven 1,2,5,6,7 um den Faktor 10 : 1, bei den Kurven 3,4,10 um den Faktor 5 : 1 und bei den Kurven 8 und 9 um den Faktor 2 : 1 gestreckt, um die Anfangswerte besser ablesen zu können.

Diskussion.

Entsprechend früheren Erfahrungen bei der Testung von Muskelrelaxantien hatte auch Meprobamat in den angewandten Dosen einen Hemmeffekt gegenüber Histamin und Serotonin (24). Der Wirkungseintritt, sowie Maximum und Dauer der Effekte zeigten gewisse Parallelen zum Acetylcholinantagonismus (25). Interessanterweise fand sich jedoch ein deutlicher Unterschied bei Verwendung eines unterschiedlichen pH oder anderer Präparationen, obwohl die Gesamtdosis gleich war. Eine Steigerung der Dosen bewirkte keine wesentliche Zunahme der Wirkungsdauer, dagegen hatte die gleichzeitige Applikation von N-Methylglucamin eine deutliche Verlängerung der Wirkungsdauer zur Folge. N-Methylglucamin ohne Meprobamat war dagegen recht kurz, das heißt eine Woche wirksam. Die Resorptionsfähigkeit einzelner ES Präparationen war ebenfalls pH-abhängig, am raschesten erfolgte der Wirkungseintritt bei pH = 5 (25).

Das Wirkungsspektrum der hier geprüften ES Präparationen, aber auch des Meprobamat + N-Methylglucamin erstreckt sich schließlich auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht nur auf einen Acetylcholinantagonismus, sondern auch auf Hemmeffekte gegenüber Schockgiften wie Histamin und Serotonin am Bronchialbaum.

Zusammenfassung.

Am Modell des Histamin- und Serotoninasthma am Meerschweinchen wurden zehn verschiedene Präparationen von Muskelrelaxantien vergleichend geprüft. Sämtliche Substanzen besaßen antagonistische Effekte gegen Histamin. Die Hemmung gegenüber Serotonin war meist geringer und von kürzerer Dauer. Eine deutliche Hemmwirkung trat frühestens nach einer Stunde, meist nach drei bis sechs Stunden auf, die Wirkungsdauer des histamin- und serotoninantagonistischen Effektes schwankte zwischen 6 - 35 Tagen. Der Verlauf der einzelnen Inhalationszeitkurven entsprach im wesentlichen dem bei der Testung des Acetylcholinantagonismus.

Literaturverzeichnis.

1. Collier R.C., J.A.Holgate, M.Schachtner und P.A.Shorley.
J.Physiol. 49, 54 (1959).
2. Eichholtz, F., Arch.Hals-Nasen-Ohrenheilkunde 163, 98 (1955)
3. Eichholtz, F., Dtsch.med.J. 5, 405 (1954).
4. Findlay, E.Russel, Amer.J.med.Sci. 243, 159 (1962).
5. Fleckenstein, A. und A.Hardt, Klin.Wschr. 27, 360 (1949).
6. Friebel, H., Histamin und anaphylaktischer Schock,
Schattauer Verlag, Stuttgart, 1956.
7. Haas, H., Histamin und Antihistamine, Editio Cantor,
Aulendorf 1951, 1952.
8. Herxheimer, H., J.Physiol. 128, 433 (1955).
9. Holgate, J.A. und B.T.Werner, Brit.J.Pharmacol.
Chemoster 4, 561 (1961).
10. Inderbitzin, Th. Int.Arch.Allergy 18, 85 (1961).
11. Kimmig, J., Dtsch.Gesdhw. 16, 103 (1961).
12. Schauer, A. und M.Eder, Klin.Wschr. 39, 76 (1961).
13. Scheiffarth, F., L.Zicha, G.Schott, E.Schmid und
U.Alms, Arzneim.-Forschung 11, 595 (1961).
14. Smith P.K., Amer.J.Acad.Sci. 86, 38 (1960).
15. Tiefenau, R., Inter.Arch.Allergy 14, 254 (1959).
16. Trethewie, E.R., Med.J.Austr. 1954, 338.
17. Werner, M., Allergie und Asthma 3, 197 (1957).
18. Zicha, L., F.Scheiffarth, M.Schepp, D.Bergner und
K.Metzler, Allergie und Asthma 2, 73 (1963).
19. Zicha, L., F.Scheiffarth, K.Metzler, D.Bergner und M.Schepp,
Arzneim.-Forschung 13, 460 (1963).
20. Zicha, L., F.Scheiffarth, E.Schmid, H.Koschera und N.Graf,
Arzneim.-Forschung 10, 728 (1960).
21. Zicha, L., F.Scheiffarth, E.Schmid, N.Graf und H.Koschere,
Arzneim.-Forschung 10, 831 (1960).
22. Zicha, L., F.Scheiffarth, E.Schmid und W.Weschta,
Arzneim.-Forschung 10, 890 (1960).
23. Zicha, L., E. Kratsch, P.Miller,
Allergie und Asthma, 10, 223 (1964).
24. Zicha, L., F.Scheiffarth, E.Schmid, U.Alms und G.Schott,
Arzneim.-Forschung 11, 601 (1961).
25. Zicha, L., F.Scheiffarth, Trausel,
Allergie und Asthma 12 im Druck.

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Professor Dr. med. N. Henning
für die freundliche Überlassung des Themas,
sowie für die Übernahme des Referates zu danken.

Fernerhin möchte ich mich bei
Herrn Dr. med. L. Zicha
für die vorzügliche Unterstützung
in Rat und Tat bedanken.

Lebenslauf.

Am 1. Juni 1934 wurde ich als Sohn des Diplom-Landwirtes Hugo Mahraun und dessen Ehefrau Helene geborene Güntzel in Breslau geboren. Hier besuchte ich auch die Volksschule. Infolge der Kriegssereignisse kam ich nach Forchheim/Oberfranken, wo ich 1946 in die Oberschule eintrat. Ab Ende 1953 besuchte ich die Oberschule Ernestinum in Coburg und legte 1955 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1955/56 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Nach bestandener zahnärztlicher Vorprüfung im Sommer 1959 legte ich das zahnärztliche Staatsexamen am 31. Juli 1962 ebenfalls in Erlangen ab. Seit 1963 bin ich als Assistent in Schwäbisch Hall tätig.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
